Aus der Frauenklinik der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. Siebke.

Der Einfluß von Blutserum auf die melanophorenexpandierende Eigenschaft des Hypophysin und Intermedin.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität zu Bonn.

Vorgelegt am 11. Dezember 1937

von

Magdalene Ernst
aus Ahrweiler (Rhld.)

Anton Brand, Bonn
Bonn 1937

Gedruckt
mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Rupp.
Korreferent: Prof. Dr. Siebke.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern
in herzlicher Dankbarkeit gewidmet.

W. Rodewald berichtete vor kurzem „über einen das Melanophorenhormon bindenden Stoff im Serum Krebskranker". Sie untersuchte das Serum Krebskranker in seiner Wechselbeziehung zum Melanophorenhormon und fand, daß Melanophorenhormon, das mit Carcinomserum gemischt war und eine zeitlang unter dessen Einfluß gestanden hatte, seine melanophorenausbreitende Fähigkeit verlor, während das mit dem Serum Gesunder gemischte Melanophorenhormon die Fähigkeit, Melanophoren der Froschhaut auszubreiten, nicht einbüßte.

Trotz vieler mühevoller Arbeit ist es noch nicht gelungen, die Ursache der Carcinombildung einwandfrei aufzudecken. Wir wissen, daß im Körper Zellen zu wuchern beginnen, entgegen jeder Ordnung rücksichtslos die normalen Gewebsgrenzen durchbrechen und tief in die Nachbargewebe und Organe eindringen; ebenso wissen wir, daß dieses Wachstum nie durch Umwandlung der normalen Zellen in Krebszellen erfolgt, sondern immer nur durch Teilung jugendlicher Zellen, wobei ganz atypische Bilder der Kernteilung entstehen können.

Für die Entwicklung einer bösartigen Geschwulst werden verschiedene Faktoren verantwortlich gemacht. Die Frage, ob die Geschwülste durch einen spezifischen Erreger bedingt sein können, wird heute allgemein verneint. In chronisch entzündeten Geweben, in versprengten oder mangelhaft zurückgebildeten embryonalen Anlagen kann Krebs entstehen. Aber Virchows Reiztheorie vermag ebensowenig wie die Keimversprengungstheorie Cohnheims die Tatsache zu erklären, daß es nur in einem Teil der Fälle von chronischer Schädigung oder kongenitaler Keimversprengung zur Geschwulstbildung kommt. Es muß dabei noch ein anderer Faktor mitwirken.

Die Wachstumfähigkeit der Geschwülste steht in innigem Zusammenhang mit der Disposition des Gesamtorganismus (Puhr), mit seiner Alters- und Geschlechtsdispositionen einerseits und mit der lokalen Organdisposition andererseits. Puhr begründet seine Auffassung mit dem gleichzeitigen Auftreten multipler Geschwülste und führt den gemeinsamen Wachstums-

impuls auf eine Änderung der Disposition zurück. Krompecher teilt die Menschen in Bezug auf ihre Krebsbereitschaft sogar in Gruppen ein: 1. in solche, die in so hohem Maße disponiert sind, daß der Krebs bei ihnen ohne äußere Ursache spontan eintritt; bei der 2. Gruppe nimmt der Krebs von falsch regeneriertem Epithel seinen Ausgang, und bei der 3. endlich vermögen nur starke, beständige äußere Reize die Zellen zu pathologischen exzessiven Wachstum anzuregen.

Einen guten Einblick in die Geschwulstpathogenese, die uns zur Serodiagnostik auch wissenschaftlich berechtigt, gibt uns Fischer-Wasels. Seine Auffassungen fußen auf überzeugenden experimentellen Grundlagen, die er z. T. selbst schuf. Er fand nicht nur eine Stoffwechseländerung der Geschwulstzellen wie Warburg, sondern auch eine Änderung der Stoffwechsellage des Gesamtköpers.

Das Wesen der Geschwulstkrankheit sucht er in der Geschwulstzelle selbst. Zwar geht ein großer Teil der Geschwülste auf embryonale Entwicklungsstörungen zurück; aber wir kennen auch sicher erworbene Geschwulstbildung. Diese erworbenen Geschwulstbildungen entstehen „auf dem Boden einer immer wiederholten und häufig gestörten pathologischen Regeneration". Doch nicht in jedem Fall führt die Regeneration, auch wenn sie sich über lange Zeit hinwegzieht, zu einer Geschwulstbildung. Maßgebend ist in erster Linie die Konstitution und die Disposition des Körpers. Experimentell vermochte Fischer-Wasels und unabhängig von ihm Askanazy bei der Maus nach vorhergehender allgemeiner Teerschädigung durch eine einmalige lokale Verbrennung an einer kleinen Hautstelle, die nie mit Teer in Berührung gekommen war, statt einer Narbe Papillome und Plattenepithelcarcinome zu erzeugen, ein Zeichen, wie weit eine Dispositionsänderung für die Geschwulstbildung maßgebend ist. Die Dispositionsänderung können wir an einer Änderung der allgemeinen Stoffwechsellage erkennen. Fischer-Wasels fand eine Steigerung der anaeroben Gärung (Zuckerspaltung, Glykose) und Hemmung

der Oxydation nicht nur lokal in den Geschwulstzellen, die Warburg als erster beschrieb, sondern im Gesamtorganismus, und auch Reding vermochte bei fast allen Krebskranken eine Blutalkalose festzustellen, oft sogar lange bevor die Geschwulstbildung selbst vorhanden war. Diese Änderung der Gesamtdisposition gibt uns die Berechtigung, Serodiagnostik zu betreiben.

Die Forderung aller Kliniker geht ja dahin, die Krebskranken möglichst frühzeitig in Behandlung zu bekommen. Erfüllbar ist diese Forderung nur dann, wenn es gelingt, die Erkrankung im Beginn zu erkennen. Leider hat die Erfahrung gezeigt, daß eine klinische Frühdiagnose auf Grund der Symptome in vielen Fällen von Krebs unmöglich ist, weil die sogenannten „Frühsymptome" häufig so spät auftreten, daß dem Arzt eine Heilung der Kranken nicht mehr gelingt. Deshalb ist, besonders in den letzten Jahren, immer wieder auf die Notwendigkeit prophylaktischer Untersuchungen „Gesunder" oder sich gesund fühlender Personen hingewiesen worden (Hinselmann). Selbstverständlish wäre es wünschenswert, daß an möglichst zahlreichen Personen solche „prophylaktischen" Untersuchungen durchgeführt würden, allein trotz fortschreitender Organisation auf diesem Gebiet (Krebsberatungsstellen usw.) erscheint es vorläufig unmöglich, daß die große zusätzliche Arbeit, die nötig wäre, um unter Hunderten oder Tausenden diesen oder jenen Krebskranken herauszufinden, geleistet wird — gar nicht gerechnet die Kosten, die ein solches Verfahren verursachen würde. Eine einfache serologische Reaktion aber, die uns anzeigt, ob ein Krebs oder eine Krebsdisposition vorhanden sind oder nicht, würde ausgedehnte prophylaktische Untersuchungen heute schon durchaus in den Bereich der Möglichkeit rücken — ganz abgesehen von dem Fortschritt auf diagnostischem Gebiet, den eine sichere Krebsreaktion bedeuten würde.

Keine der bisher bekannten Krebsreaktionen (Klein, Fuchs, Sehrt, Lehmann-Facius) ist sicher genug, daß

man auf ihr das große Gebäude der Früherkennung des Krebses aufbauen könnte.

Bestrebungen, mit Hilfe der Serodiagnostik zu einer Carcimonfrühdiagnose zu kommen, gibt es schon seit mehr als 30 Jahren. Zu den älteren Methoden gehören die von Engel, Mertens, Kullmann u. a., die versuchten, durch verschiedenste Antikörperreaktionen: Präcipitations- und Anaphylaxieversuche eine spezifische Reaktion zwischen Carcinomserum und Carcinomextrakt zu erhalten. Aber alle diese Methoden sind für eine Carcinomfrühdiagnose ebensowenig brauchbar wie „die Abderhaldensche Abbaureaktion", bei der es sich um Abwehrfermente im Blut handelt, die als Reaktionsprodukt im Körper auftreten und auf ein entsprechendes Substrat fermentativ im Sinne eines Eiweißabbaus wirken sollen. Diese Reaktion ist jedoch nicht krankheitsspezifisch; auch die verschiedenen anderen Komplementbindungsmethoden sind es nicht, die nach dem Vorbild der Wassermann-reaktion ausgearbeitet wurden. Es handelt sich dabei um den Nachweis einer gesteigerten Labilität der Bluteiweißkörper, die auch bei einer Reihe von anderen Krankheiten vorhanden ist, vor allem bei Syphilis und Tuberkulose, aber auch bei Gravidität. Daher ist es zu verstehen, daß die Modifikation nach Sachs-Georgi ja selbst die Orginalmethode nach Wassermann mit Serum von Geschwulstkranken öfters positiv ausfällt. Die Reaktionen, die auf einer Labilität der Bluteiweißstoffe beruhen, zeigen also wohl eine Abweichung von der Norm, nicht aber das Bestehen einer Geschwulstkrankheit an. Zu ihnen gehören: die Agglutinationsreaktion von Lehmann-Facius, wohl auch die Reaktion Botelhos, der in 75 % der Carcinomfälle Carcinom-positive Ergebnisse hat, aber auch bis zu 60 % bei andersartigen Krankheiten. L. Hirschfeld und W. Halber benutzen als Antikörper einen spezifischen alkohollöslichen Stoff von Haptencharakter und erhielten in 60 % der Carcinom-Fälle eine Komplementbindung oder eine optisch wahrnehmbare Fällung. L. H. Peretz und A. J. Newler suchen statt

des Antikörpers ähnlich wie Abderhalden ein Antigen im Serum nachzuweisen. Dies Antigen wird auch im Harn von Carcinom-Kranken ausgeschieden. Ihre Reaktion war bei Carcinom-Geschwulstkranken in 58,8 % positiv, bei Gesunden in 14,7 %. In diese Gruppe gehört auch die Reaktion nach Freund und Kaminer und die auf ihr aufbauende von Klein, die beide auf einer Auflösung von Krebszellen durch Normalserum beruhen, während Carcinom-Serum die Zellen unverändert läßt. Die Ergebnisse der letztgenannten Methode waren anfänglich so vielversprechend (95,5 % positiv bei Carcinom-Kranken und nur 5—10 % bei Gesunden), daß sogar die praktischen Ärzte in der Umgebung Ludwigshafens aufgefordert wurden, Seren ins Labor der I. G. Farben zu schicken. Aber nach einem Bericht von 1936 von L. Simon und F. Wittenbeck, die anfangs sich sehr für diese Methode einsetzten, hat auch sie versagt.

Auf ein ganz anderes Prinzip geht die Neutralrotreaktion nach Roffo zurück. Sie gibt, je nach Sitz des Tumors, in 68,33 % — 86,66 % positive Resultate, bei Gesunden in 6,37 %. Der Prozentsatz ist zu gering, als daß eine praktische Auswertung in Frage kommen kann.

Sehrt kommt zu seiner Reaktion auf Grund der Zellatmungsuntersuchungen Warburgs und der von Winkler — Wien 1907 eingeführten Oxydase-Reaktion durch die intrazelluläre Indolphenolblaubildung. 82,5 % der Carcinom-Kranken und 9,45 % der Gesunden reagieren positiv. Doch hat der Wert dieser Reaktion eine große Erschütterung erfahren, nachdem F. O. Höring und N. Schmid 1936 nachwiesen, daß der Ausfall der Reaktion vom Färbeindex des Blutes abhängt.

Die besten Ergebnisse wurden bisher mit der Fuchs'schen Methode erzielt, jedoch konnten sie nicht von allen Untersuchern bestätigt werden. Das Serum gesunder Menschen vermag Fibrin, das ebenfalls aus dem Blute gesunder Menschen stammt, vorher aber sorgfältig von etwa anhaftenden Blutbestandteilen gereinigt wurde, nicht anzugreifen. Ein Serum-

fibringemisch jedoch, bei dem das Fibrin von einem gesunden, das Serum hingegen von einem krebskranken Menschen stammt, zeigt nach 8 Stunden Bebrütung bei 40° C einen deutlich meßbare Reststickstoffvermehrung. Die Nachprüfungen v. d. Scheers und Jokotas jedoch weisen überhaupt keine Konstanz der Versuchsergebnisse auf, während Snellman und Ebenius recht gute Resultate mit der Fuchs'schen Reaktion veröffentlichen. In 92 % stimmt die klinische Diagnose mit dem Reaktionsausfall überein. Davon gaben 88,22 % der Fälle mit Carcinom und Sarkom einen positiven Reaktionsausfall und 5,88 % der Fälle ohne Carcinom.

Die Versuche, die Rodewald angab, beruhen auf einer ganz anderen Grundlage als die bisher beschriebenen. Es handelt sich hierbei um die Bindung eines Hormons durch das Serum Krebskranker.

Zweck der vorliegengen Arbeit war nicht die einfache Nachprüfung der Rodewald'schen Angeben, sondern darüber hinaus eine möglichst genaue Erfassung und Ausschaltung der Fehlerquellen, die in dem kurzen Aufsatz Rodewalds nicht zur Sprache gekommen sind.

Die erwähnte Methode beruht auf der längst bekannten Tatsache, daß die Haut von Fröschen, die sich einer hellen Unterlage angepaßt hat, nach Injektion einer geringen Menge Hypophysenhinterlappenhormons (des sog. „Hypophysins") Dunkelfärbung annimmt, obwohl die Unterlage hell blieb. Diese Dunkelfärbung wird hervorgerufen durch Ausbreitung der Melanophoren (Farbstoffträger), die sich aus kleinen kugeligen zu weit verzweigten Sternzellen mit zahlreichen Fortsätzen umwandeln, so daß ihr dunkler Farbstoff dann auf eine viel größere Fläche verteilt ist; dadurch nimmt die Haut einen dunklen Ton an. Dieser Vorgang ist reversibel; normalerweise dient er dazu, die Oberfläche des Tieres der Umgebung anzugleichen. Die Hell-Dunkel-Anpassung wird von der Hypophyse gesteuert, Man fand im Hinterlappen der Hypophyse die ‚melanophorenausbreitende" Substanz (Allen, Swingle und

Hogben, Winton) neben anderen Hormonen. Hogben und Winton, die die melanophorenausbreitende Substanz als erste fanden, glaubten noch, daß sie mit der uteruserregenden oder blutdrucksteigernden oder antidiuretisch wirkenden identisch sei. Erst Trendelenburg bewies das Gegenteil.

Die Melanophoren der Froschhaut sprechen schon auf sehr geringe Mengen Hypophysenhinterlappenextraktes an, der in den dorsalen Lymphsack des Frosches eingespritzt wird. Nach Ehrhardt genügt schon die 5—10000fache Verdünnung der handelsüblichen Hinterlappenextrakte, um eine Ausbreitung hervorzurufen. Eine gewisse Dunkelfärbung der Froschhaut ist auch mit einigen anderen Stoffen, so mit Placentaopton Merck, Paraldehyd, Coffein (nach Ehrhardt) zu erreichen. Jedoch weicht die hiermit erzielte Dunkelfärbung von der charakteristischen, mit Melanophorenhormon bewirkten ab. — Wie Ehrhardt weiter feststellte, ist die Melanophorenreaktion so konstant, daß sich in etwa 1000 Untersuchungen niemals ein Ausbleiben der Melanophorenansbreitung feststellen ließ. Wenn also die Blutseren von Krebskranken in einem hohen Prozentsatz tatsächlich die Fähigkeit haben, das Melanophorenhormon unwirksam zu machen, sodaß eine Ausbreitung der Farbstoffträger nach Einspritzung eines Hypophysin-Serumgemisches unterbleibt — der Frosch also seine helle Farbe behält — dann kann darauf sehr wohl eine Krebsdiagnostik aufgebaut werden. Die Technik der Reaktion, wie sie von Rodewald angegeben wurde, ist folgende:

A Technik.

1. Die Frösche (Rana temporaria mittlerer Größe) werden ein bis zwei Stunden vor der Injektion einzeln in Glasgefäßen auf weißen Untergrund gestellt und belichtet. Die Belichtung mit elektrischen Birnen aus einer Höhe, die stärkere Wärmewirkung verhindert, bewirkt eine intensivere und schnellere Aufhellung als die mit Tageslicht.

2. 6 — 8 ccm aus der Armvene entnommenen Blutes

werden ohne weitere Vorbereitung nach Bildung des Blutkuchens zentrifugiert.

3. Das so gewonnene Serum wird 30 Minuten lang in ein Wasserbad von 50° C gestellt (nach Rodewald wird dadurch die melanophorenbindende Komponente „zerstört, die manchmal im Normalblut, im Schwangerenblut und auch sonst in einzelnen Fällen bei den verschiedensten Erkrankungen vorkommt".)

4. Nach rascher Abkühlung wird 1 ccm Serum mit 0,05 ccm Hypophysin „Bayer" (1 Ampulle = 3 VE) gemischt und eine Stunde stehen gelassen.

5. Dann werden 0,2 ccm des Serumhypophysingemisches den hell angepaßten Temporarien in den Rückenlymphsack injiziert.

6. Zur Kontrolle erfolgt möglichst gleichzeitig, natürlich bei anderen Fröschen, die Injektion von 0,2 ccm eines Froschringer-Hypophysingemisches von gleicher Konzentration in Bezug auf die melanophorenausbreitende Komponente. Ein Frosch bleibt zum Vergleich unbehandelt.

7. Nach etwa $^1/_2$ bis 1 Stunde wird das Resultat abgelesen.—

Wir haben uns in den Vorversuchen genau an diese von Rodewald angegebene Untersuchungsmethode gehalten, erhielten aber anfangs widersprechende Resultate. Folgende Fehlerquellen, um deren Ausschaltung wir uns nach Möglichkeit bemühten, schienen uns verantwortungsvoll zu sein:

1. Von vornherein ist die Reaktionsfähigkeit der einzelnen Versuchstiere unbekannt. Um möglichst gleichmäßig reagierende Frösche zu erhalten, haben wir

a) alle Frösche, bevor sie überhaupt in den Versuch gestellt wurden, mit einem Hypophysin-Froschringergemisch (0,2 ccm der Lösung von 0,05 Hypophysin „Bayer" auf 1,0 Froschringer) durchgeprüft und diejenigen, die nicht tiefschwarz wurden ausgeschaltet;

b) für jede Reaktion vier, und zwar ausschließlich männliche Tiere verwendet.

2. Der Melanophorenhormongehalt des käuflichen Hypophysins ist ungleichmäßig hoch. Das Hypophysin wird ja bekanntlich nicht nach der melanophorenwirksamen, sondern nach der uteruswehenerregenden Substanz testiert. Eine Anfrage bei der I. G. Farbenindustrie ergab, daß der Gehalt an Melanophorenhormon bei den einzelnen Herstellungsserien des Hypophysins schwankt und mit zunehmender Dauer der Lagerung abnimmt. Wir haben deshalb nur Hypophysin aus einer einzigen Herstellungsserie verwendet; später wurden auch Lösungen mit bestimmtem und unveränderlichem Hormongehalt gespritzt (siehe unten).

3. Eine unphysiologische Haltung der Tiere kann den Ausfall der Reaktion beeinflußen. Die Frösche sollen dunkel und kühl aufbewahrt werden; am besten in etwas abgeschrägten oder schräg stehenden Behältern, die dauernd mit fließendem Wasser durchgespült werden. Ist die Anwendung von fließendem Wasser nicht möglich, so soll man für täglichen Wasserwechsel Sorge tragen. Die Frösche dürfen nach einem Versuch drei Tage lang nicht mehr benutzt werden.

4. Ein vierter Fehler ist der, daß die injizierte Lösung z. T. wieder aus der Injektionsstelle herausläuft. Nur eine richtige Injektionstechnik (Frösche schräg halten, so daß die Lösung nach unten fließt, Verwendung der dünnsten Kanüle) kann hier Abhilfe schaffen.

5. Die Beurteilung des Ergebnisses ist sehr schwer und verlangt Übung. Um jede subjektive Beeinflussung des Resultates auszuschalten, wurden die Versuche blind gemacht, d. h. erst nach Feststellung des Reaktionsausfalles das klinische Untersuchungsergebnis bekanntgegeben.

Da uns die größte Fehlerquelle an dem wechselnden Gehalt des Hypophysins an Melanophorenhormon zu liegen schien, suchten wir einen Stoff mit gleicher Wirkung auf die Froschhaut, aber konstantem Hormongehalt. Wir fanden ihn

im Intermedin [1]), dessen Identität mit Melanophorenhormon Jores allerdings bestreitet. Das Testtier des Intermedins ist zwar die Elritze (Phoxinus levis); aber auch die Froschhaut spricht auf die Injektion von Intermedin genau wie auf Melanophorenhormon an, und so glaubten wir, das Intermedin, das nach seiner farbstoffexpandierenden Fähigkeit testiert wird, an Stelle des Hypophysins verwenden zu können.

Intermedin ist in 1 ccm-Ampullen zu 1000 Phoxinus-Einheiten im Handel. Davon wurden 0,014 ccm (= 14 PhE) 1 ccm Serum hinzugefügt, und hiervon (wie bei der Hypophysenreaktion) 0,2 ccm dem Frosch injiziert, sodaß jeder Frosch etwa 3 PhE erhielt. Diese Intermedinmenge schien nach Vorversuchen stark genug, um eine Melanophorenexpansion hervorzurufen, war dagegen nicht so groß, daß sie die durch das Carcinom-Serum bewirkte Hemmung durchbrochen hätte. —

B. Untersuchungsersebnisse.

Untersucht wurden im ganzen über 100 Seren, davon 49 mit Hypophysin und 56 mit Intermedin. Von den mit Hypophysin gemischten stammten 26 Seren von Carcinom-Kranken, von den mit Intermedin gemischten 24 Seren. Der besseren Übersicht halber seien die genaue klinische Diagnose und der Ausfall der Reaktion in Tafeln angeführt (s. umstehende Tab. I).

Als Carcinom-positiv (die Frösche blieben hell) erwiesen sich von den 26 untersuchten Seren 21. Bei 12 dieser 21 Patientinnen wurde die Diagnose histologisch, bei weiteren 6 durch die weitere klinische Untersuchung bestätigt, bei 3 Frauen (Nr. 26, 18 und 20) ließ sich nicht einwandfrei nachweisen, ob zur Zeit der Anstellung der Reaktion noch Krebsgewebe im Körper vorhanden war; diese 3 Frauen waren jedoch vorher sicher krebskrank gewesen.

Als Carcinom-fraglich mußte eine Reaktion bezeichnet werden (Nr. 26), d. h. auch nach Wiederholung des

[1]) Das Intermedin wurde uns freundlicherweise von der I. G. Farbenindustrie zu Verfügunggestellt, wofür ihr auch an dieser Stelle gedankt sei.

Tabelle I.

Wirkungsänderung des melanophorenausbreitenden Stoffes in Hypophysin durch das Ser

Lfd. Nr.	Name	Klinische Diagnose	Ca-nach weisbar	His Rei
1	M. Kl.	Ca. colli Gr. II, unbehand.	hist.	
2	Ad. I.	Ca. colli Gr. II, unbehand.	hist.	
3	A. St.	Ca. colli Gr. II, unbehand.	hist.	
4	M. M.	Ca. colli Gr. IV. unbehand.	hist.	
5	G. R.	Ca. colli Gr. IV, inop. unbeh.	hist.	
6	M. S.	Ca. colli Gr. II, unbehand.	hist.	
7	M. Sch.	Ca. corporis, unbehandelt	hist.	Ade
8	K. K.	Ca. colli Gr. II—III, unbeh.	hist.	Ade
9	J. D.	Ca. vulv. inop., unbehand.	hist.	
10*	M. G.	Ca. vaginal inkur., unbehand.	hist.	
11	M. Schr.	Ca. pap. vateri, unbehandelt	hist.	
12	M. B.	Ca. colli Rezid. nach uterusexstirp. 2 × Rö. in Ca, Blase einbrechend	klin.	
13	A. Kö.	Ca. colli Gr. III, Stat. nach 3 × Ra, vor Coutard, Infiltrat gewachsen	klin.	
14	Th. N.	Ca. colli Gr. III, inkur. Stat. n. 3 × Ra währd. Coutard, (†) am 10. 12. 36 mit Ca	klin. sicher	
15	K. Kl.	Ca. colli Gr. IV während. Rö.	klin.	Pl.
16	M. L.	Ca. colli Gr. III—IV zw. 2. u. 3. Ra, kein gr. Infiltrat	fragl.	
17*	M. H.	Ca. colli Gr. III—IV, gleich n. 3mal Ra, gr. Infiltr. re, später Coutard	klin.	
18*	A. Bu.	Ca. colli Gr. II, 8 Tg. p. Wertheim	fragl.	
19	M. H.	Ovarial-Ca doppels.	hist.	un
20	M. Sto.	Ca im Portiostumpf, p. Corp. Amput., Metast. i. d. Vag.	fragl.	
21*	I. K.	Colon-Ca., unbehandelt	klin.	
22	S. Schm.	Ca. colli Gr. III, nach 3mal Ra, währd. Coutard	fragl.	
23⁰	L. F.	Ca. colli, 3 Mon. p Schauta auswärts, 2 × Ra	fragl.	
24⁰	A. Fö.	Ca. colli, Stat. post 3mal Ra, 2mal Rö.	fragl.	Pl.
25*	M. Kö.	Ca. colli, Stat. post 3mal Ra, 1 mal Rö v. 11 Mon.	k. sich. Rez., harte Parametrien	
26	H. Ho.	Ca. colli Gr. II, 48 Tg. post 4000 mg St Ra, 13 Tg. post Schauta, 37 Tg. vor Autopsie: Leber-Periton. Metastasen	klin.	

*) Die Seren dieser Patientinnen wurden mit Hypophysin und Intermedin geprüft; di

⁰) Wie vor geprüft: widersprechende Resultate.

**) Je nach der Zelldifferenzierung unterscheiden wir bei Kollum-Carcinom 6 ve Reifegrad A: völlig undifferenziertes Gewebe — B: beginnende drüsige Di drüsige Differenzierung — D: beginnende Plattenepithel-Bildung — E: f epithel—Carcinom — F: schon Hornperlenbildung.

Froschversuches war ein eindeutiges Urteil über den Reaktionsausfall nicht möglich, oder die Frösche reagierten zur Hälfte positiv und zur Hälfte negativ. Wie aus dem Autopsiebefund (37 Tage später) hervorgeht, war in diesem Fall ein Carcinom vorhanden.

Carcinom-negativ waren 4 Seren. Bei einer Frau (Nr. 22) konnte klinisch ein Carcinom nicht nachgewiesen werden, bei den andern 3 war dessen Vorhandensein fraglich. Alle 4 Patientinnen hatten früher ein Carcinom gehabt.

Tabelle II

Wirkung des Melanophorenausbreitenden Stoffes in Hypophysin bei Mischung mit Serum von klinisch krebsfreien Frauen.

Lfd. No.	Name	klin. Diagnose	Ausfall d. Reation Ca- pos.	neg.	fragl.
1	H. Tr.	Adipositas	ja		
2	M. Er.	gesund			ja
3	A. Na.	junge Gravidität			ja
4	W. Bü.	gesund		ja	
5	L. Kl.	gesund		ja	
6	M. Wa.	gesund		ja	
7	A. Fu.	post part.		ja	
8	M. Ho.	Retrofl. uteri		ja	
9	Chr. Ga.	hypopl. Genitale		ja	
10	L. Schw.	Myomata uteri		ja	
11	M. Schn.	Erosion		ja	
12	Ad. F.	Endometritis		ja	
13	E. H.	Bronchitis		ja	
14	K. Kn.	Lungentbc.		ja	
15	H. Ho.*	gon. Adnexerkrankung		ja	
16	N. De.*	Hirntumor		ja	
17	H. Gi.*	Gliom		ja	
18	J. St.*	Epilepsie		ja	
19	M. Schn.	angeb. Schwachsinn		ja	
20	T. Ki.	angeb. Schwachsinn		ja	
21	M. Bro.	angeb. Schwachsinn		ja	
22	E. De.	angeb. Schwachsinn		ja	
23	M. Str.	Schizophrenie		ja	

*) Die Seren dieser Patientinnen wurden mit Hypophysin und Intermedin geprüft; die Resultate stimmten überein.

Gleichzeitig mit den Carcinom-Seren wurde immer das Serum eines gesunden (d. h. klinisch nicht Carcinom-Kranken) Menschen untersucht. In Tabelle II sind die Ergebnisse zusammengestellt. Bei einem Fall (Nr. 1) fiel die Reaktion positiv aus, bei zwei (Nr. 2 und 3) war der Ausgang der Reaktion fraglich. Die übrigen 20 Seren reagierten negativ.

Nun die Versuche mit Intermedin. (s. umstehende Tab III). Geprüft wurden die Seren von 24 Frauen, die ein Carcinom hatten oder gehabt hatten.

Carcinom-positiv fiel die Reaktion in 17 Fällen aus. Für 11 davon liegt die histologische, für weitere 2 die Bestätigung durch den klinischen Befund vor. 2 Frauen mit positiver Carcinom-Reaktion hatten zur Zeit der Serumuntersuchung kein klinisch sicheres Carcinom mehr (der Befund war fraglich) (Nr. 14 und 15). Bei 2 anderen (Nr. 8 und 9) ließ der Palpationsbefund nicht einmal einen Verdacht auf das Vorhandensein von Krebsgewebe zu.

Als fraglich mußte die Reaktion in 3 Fällen bezeichnet werden (Nr. 22, 23, 24). 2 davon hatten ein histologisch bestätigtes Carcinom, bei einem konnte das Carcinom klinisch nicht mehr sicher nachgewiesen werden.

Negativ reagierte das Serum von 4 Fällen (Nr. 18, 19, 20, 21). Davon war das Carcinom bei dreien nicht mehr festzustellen, bei einem war ein Zweifel am Vorhandensein des Tumors nicht möglich.

Tabelle IV. gibt das Ergebnis der Carcinom-Reaktion bei klinisch gesunden oder jedenfalls nicht Carcinomkranken Menschen wieder.

Carcinom-negativ reagierten von den 32 Seren 30; 1 Serum gab eine Carcinom-positive Reaktion (Nr. 1). Die Reaktion wurde bei 1 Serum (Nr. 2) als fraglich bezeichnet.

Tabelle III.

Wirkungsänderung des melanophorenausbreitenden Stoffes im Intermedin durch das Serum von krebskranken Frauen.

lfd. Nr.	Name	Klinische Diagnose	Ca-nachweisbar z. Zt. d. Unters.	Hist. Reifegr.	Ausfall d. Ca pos.	Ausfall d. Ca neg.	Reakt. fragl.
1	A. P.	Ca. colli inkur. bei Grav. mens VIII, Lungenmetastasen, unbehandelt	hist.	D	ja		
2	J. Br.	Ca. colli Gr. II, unbehand.	hist.	D	ja		
3	L. O.	Ca. colli Gr. II–III, unbeh.	hist.	E	ja		
4	G. W.	Ca. colli Gr. IV, unbehand.	hist.	D	ja		
5	M. G.*	Ca. vagin. inkur., unbeh.	hist.	E	ja		
6	G. L.	Ca. colli Gr. II, zw. 1. u. 2. Ra.	hist.	E–F	ja		
7	A. B.*	Ca. colli Gr. II, 8 Tg. p. Wertheim	fragl.	A	ja		
8	K. K.	Ca. colli Gr. II, Stat. $2^1/_2$ Mon. nach Schauta, vor Coutard	nein	E	ja		
9	S. Schr.	Ca. colli, Stat. p. 3 × Ra und Rö.	nein	E	ja		
10	M. H.*	Gr. Infiltr. re.; spät. Coutard (2 × Blutg.)	klin. sicher	E	ja		
11	K. L.	Ca. colli Gr. IV, Stat. während Coutard	hist.	Ca-pos.	ja		
12	K. W.	Ca. colli Gr. III–IV, Stat. p. 3 × Ra u. Coutard	klin.		ja		
13	Chr. Sch.	Ca. colli Gr. II-III, Stat. wen. Tg. nach 4000 Ra, vor Op.	hist.	D	ja		
14	L. F.⁰	Ca. colli, 3 Mon. p. Schauta draußen	fragl.		ja		
15	A. F.⁰	Ca. colli, Stat. p. 3 × Ra, 2 × Rö. Infiltr.?	fragl.	jug. Pl. epith.	ja		
16	I. G.	Prim-Vag. Ca., unbehand.	hist.		ja		
17	L. K.⁰	Colon-Ca.	klin.		ja		
18	M. K.⁰	Ca. colli, Stat. p. 3 × Ra, 1 × Rö vor 11 Mon.	k. sich Rez. hart. Parametr.	E		ja	
19	K. W.	Ca. colli, Gr. III–IV, Stat. p. Abtr. d. Tum. zw. 2. u. 3. Ra	klin.			ja	
20	M. St.	Ca. colli Gr. II, währ. Coutard, $2^1/_2$ Mon. p. op.	nein	E		ja	
21	M. L.	Ca. colli Gr. I–II, zw. 2. u. 3. Ra	nein			ja	
22	K. A.	Ca. colli Gr. II, 40 Tg. post 4000 mgSt. Ra	hist.	bestät.			ja
23	G. Schu.	Ca. colli Gr. III, unbehand.	hist.	D			ja
24	K. Kr.	Stat. p. Wertheim (vor 2 Mon.) wegen Ca. colli auswärts, lokales Rezidiv im li. Parametr., p. Coutard	sehr fragl.	D			ja

*) Die Seren dieser Patientinnen wurden mit Hypophysin und Intermedin geprüft; die Resultate stimmten überein.

⁰) Wie vor geprüft; widersprechende Resultate.

Tabelle IV

Wirkung des melanophorenausbreitenden Stoffes im Intermedin bei Mischung mit Serum von klinisch krebsfreien Frauen.

Lfd. Nr.	Name	Klinische Diagnose	Ausfall d. Ca pos.	Ausfall d. Ca neg.	Reakt. fragl.
1	Ad. Ka	Tbc. Pyosalpinx	ja		
2	S. Dr.	Myoma uteri			ja
3	Chr. B.	gesund		ja	
4	B. Gö.	Ektropium port.		ja	
5	H. Hu.	angeb. Schwachsinn		ja	
6	A. Sw.	angeb. Schwachsinn		ja	
7	S. Kr.	angeb. Schwachsinn		ja	
8	K. Wi.	angeb. Schwachsinn		ja	
9	J. St.*	Epilepsie		ja	
10	J. Ke.	Schizophrenie		ja	
11	A. Jü.	Schizophrenie		ja	
12	M. Di.*	Hirntumor		ja	
13	J. De.	Hirntumor		ja	
14	H. Gi.*	Gliom		ja	
15	M. St.	Paralyse		ja	
16	K. Rv.	Paralyse		ja	
17	J. Me.	Paralyse		ja	
18	S. We.	Paralyse		ja	
19	K. Va.	Paralyse		ja	
20	J. Lo.	Paralyse		ja	
21	H. St.	Paralyse		ja	
22	D. Sch.	Paralyse		ja	
23	A. Li.	Myometra uteri		ja	
24	H. Ho.*	Gon. Adnexerkrankung		ja	
25	M. Lo.	Tbc.		ja	
26	A. Al.	Endocarditis lenta		ja	
27	H. Bo.	Endocarditis lenta		ja	
28	L. Me.	chron. Nephritis		ja	
29	I. Ri.	myeloische Leukämie		ja	
30	S. Sch.	Ulcus gastricum		ja	
31	A. Fu.*	direkt post partum		ja	
32	M. St.	Paralyse		ja	

*) Die Seren dieser Patientinnen wurden mit Hypophysin und Intermedin geprüft; die Resultate stimmen überein.

12 Seren wurden gleichzeitig und nebeneinander in ihrer Einwirkung auf Hypophysin und Intermedin untersucht.

Tabelle I	No.	10,	17,	18,	21,	23,	24, 25
„ III	No.	5,	10,	7,	17,	14,	15, 18

ebenso

Tabelle II	No.	3,	13,	14,	15,	16
„ IV	No.	31.	23,	11,	13,	8

10 mal stimmten die Reaktionsergebnisse überein, 9 mal die Hypophysin- und Intermedinreaktion auch mit der klinischen Diagnose. Im 10. Fall (Tab. I, No. 18; Tab. III No. 7) war das Ergebnis der Serumversuche positiv, klinisch konnte ein Carcinom nicht einwandfrei nachgewiesen werden. Bei den zwei nicht gleichsinnig ausgefallenen Reaktionen mit Hypophysin und Intermedin (Tab. I, Nr. 23, 24, Tab. III, Nr. 14, 15) handelt es sich um Seren von Frauen, die früher ein Carcinom gehabt hatten, bei denen der Palpationsbefund jetzt aber nicht eindeutig war; hier sprach der Intermedinversuch für, der Hypophysinversuch gegen das Vorhandensein eines Carcinoms.

Ein vergleichender Überblick über die Ergebnisse der Hypophysin- und Intermedinreaktion ergibt folgendes Bild:

	Sicher Ca.	davon pos.	fragl.	neg.
Hypophysin	19	18	0	1
Intermedin	16	13	2	1
	Kein Ca.			
Hypophysin	23	1	2	20
Intermedin	32	1	1	30

Man gewinnt daraus den Eindruck, als ob die Intermedinreaktion etwas weniger zuverlässig ist, was auffallen muß, da eigentlich das Gegenteil erwartet wurde; denn mit der Verwendung des Hypophysins glaubten wir ja eine der Fehlerquellen, nämlich den ungleichmäßigen Gehalt des Hormons an melanophorenausbreitender Substanz, ausgeschaltet zu haben. Offenbar fällt aber diese Fehlerquelle gar nicht so sehr ins Gewicht, so daß man in Zukunft wohl darauf verzichten kann, das Hypophysin durch Intermedin zu ersetzen. Nur das mag

noch gesagt werden, daß das Ablesen der Ergebnisse von der Froschhaut bei Verwendung von Intermedin leichter erschien, weil die Kontraste zwischen hell und dunkel, d. h. positiv und negativ, größer waren.

Die Leistungsbewertung der angegebenen Reaktionen ist vorläufig nur in den Fällen möglich, die klinisch sicher ein Carcinom haben; bei den klinisch gesunden und den Frauen mit klinisch nicht eindeutigem Befund, die früher Carcinom-Träger waren, muß die Zukunft der weitere Verlauf zeigen, ob sich ein Rezidiv einstellt. Die sogenannten „Fehler" unter den Kontrolluntersuchungen Gesunder können deshalb nur mit Vorsicht als solche bewertet werden, weil wir, streng genommen, gar nicht wissen, ob nicht doch irdendwo im Körper ein junges Carcinom sitzt.

Unter 90 klinisch mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln durchuntersuchten Kranken fiel bei 81 die Reaktion mit Hypophysin oder Intermedin richtig, bei 9 fraglich oder falsch aus, was 10 % Fehlern entspricht. Die Ergebnisse dürfen aber nicht ohne weiteres mit denen der Rodewaldchen Arbeit verglichen werden, denn dort wurden alle Seren mit Hypophysin gemischt. Es ist durchaus möglich, ja wahrscheinlich, daß die verhältnismäßig hohe Fehlerzahl in rein technischen Fragen ihre Ursachen hat, von denen die eine oder andere bei wachsender Erfahrung gelöst werden kann; dann ist auch mit einer Verbesserung der Resultate zu rechnen. Die Fehlerquote von 10 % ist jedenfalls recht hoch; die besseren Ergebnisse Rodewalds lassen aber die Hoffnung berechtigt erscheinen, daß eine Verminderung der Fehlerzahl gelingen wird.

Technische Schwierigkeiten ergeben sich hauptsächlich für den Anfänger bei der Beurteilung der Farbstoffzwischenstufen. Eine Möglichkeit, die Tönung der Haut objektiv zu genauem Vergleich zu bestimmen, fehlt bisher. Jedoch vermag die Übung das Auge soweit zu schulen, daß der Reaktionsausfall in fast allen Fällen mit Sicherheit eindeutig beurteilt werden kann.

Ehe die Reaktion in die Reihe unserer wissenschaftlichen Untersuchungsmethoden eingegliedert werden kann, muß sie natürlich an größerem Krankengut bestätigt und so auf breitere Basis gestellt werden. Eine ernsthafte Beschäftigung mit ihr scheint uns durchaus der Mühe wert zu sein.

Zusammenfassung.

1. Die Ergebnisse der bisher veröffentlichten serologischen Carcinomreaktionen werden kurz angeführt.

2. Eine genügend sichere serologische Carcinom-Reaktion wurde bisher noch nicht gefunden; eine solche würde das Problem der prophylaktischen Krebsuntersuchungen erheblich vereinfachen.

3. Es wird auf die von W. Rodewald festgestellte Tatsache hingewiesen, daß das Serum von Krebskranken in einem sehr hohen Prozentsatz den melanophorenausbreitenden Bestandteil des Hypophysins unwirksam macht.

4. Der auf dieser Tatsache beruhende Versuch Rodewalds wird technisch mit seinen Fehlerquellen beschrieben.

5. Da die größte Fehlerquelle der ungleichmäßig Gehalt des Hypophysins an melanophorenausbreitender Substanz zu sein schien, wurde statt des Hypophysins z. T. Intermedin versucht, das nach seiner farbstoffausbreitenden Wirkung testiert wird.

6. Die Hypophysin- und Intermedinreaktion wurde insgesamt 105mal angestellt. Bei 90 einwandfrei auf das Vorhandensein eines Krebses zu beurteilenden Kranken fiel der Versuch 81mal richtig, 9mal fraglich oder falsch aus (= 10% Fehler).

7. Wesentliche Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Hypophysin- und Intermedinreaktion ließen sich nicht feststellen.

8. Die verhälnismäßig hohe Fehlerquote ist sehr wahrscheinlich auf technische Mängel zurückzuführen; wachsende Übung wird sie verringern können.

9. Ernsthafte Beschäftigung mit dem von Rodewald angegebenen Versuch an größerem Krankengut ist erwünscht und scheint aussichtsreich zu sein.

Herrn Prof. Dr. Siebke möchte ich für die Überlassung des Themas und seine allzeitige liebenswürdige Hilfsbereitschaft, Herrn Prof. Dr. Rupp für die Übernahme des Referates, Herrn Dr. med. habil W. Büttner für die zahlreichen Anregungen bei der Ausführung und Abfassung der Arbeit herzlich danken.

Literatur.

Botelho: zit. nach Sachs: Betrachtungen über Serodiagnostik der Geschwülste. Strahlen-Therapie 1923.

Ehrhardt: Die Hypophysen-Melanophorenreaktion und ihre klinische Auswertung M. M. W. 1927, II, S. 1879.

Fischer-Wasels: Experimentelle Grundlagen und Folgerungen der Regenerationstheorie der Geschwulstbildung. Kli. Wo. 1932, Nr. 47, S. 1937, Nr. 48, S. 1977.

Fuchs u. Frhr. v. Falkenhausen: Weiterer Beitrag zur serochemischen Diagnose maligner Tumoren. Zschr. f. exp. Med. 1932, S. 169.

Hogben u. Winton: The Biochemical Journal, Vol. 16, 1922, S. 619.

Höring u. Schmid: Die Krebsreaktion nach Sehrt. M. M. W. 1936, II. S. 2001.

Hirschfeld u. Haller: Kli. Wo. 1930, I, S. 342.

Krompecher: Beitrag zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie. 1926.

Klein: Über Krebsdisposition und Krebsabwehr. M. M. W. 1935, I, S. 932.

Lehmann-Facius: Antigenspezifität der Serumeuglobuline als Grundlage einer neuen Serodiagnostik von Krebs und Tuberkulose. M. M. W 1933, I, S. 333.

Peretz u. Newler: Zur Frage der Serumdiagnose des Krebses. Zschr. f. Krebsforschung 1935 Nr. 41, S. 267.

Puhr: Mult. prim. Geschwülste. Zt. f. Krebsf. 1927 XXIV. S. 38.

Reding, René: Le terrain cancereux cancérisable Paris 1932.

Roffo: Wert der Laborboratoriumuntersuchung bei der Krebsdiagnose. Bol. Inst. Med. exp. Canc. Buenos Aires 11, 1934, S. 674.

W. Rodewald: Über einen das Melanophorenhormon bindenen Stoff im Serum Krebskranker. D. M. W. 1936, I, S. 726.

Sachs: Betrachtungen über die Serdiagnostik bei Geschwülsten. Strahlen-Therapie 1923.

Sehrt: Die Indolphenolblaureaktion beim Krebskranken. Kli. Wo. 1935, I, S. 19.

Snellmann u. Ebenius: Resultate mit der Fuchs'schen Carcinomreaktion. Kli. Wo. 1936 Nr. 13, S. 464.

Simon u. Wittenbeck: Neue Ergebnisse über die Klein'sche Reaktion. M. M. W. 1936, Nr. 49, S. 2000.

Trendelenburg: Pharma kologie und Physiologie des Hypophysenhinterlappens Ergebn. d. Physiol. 1926, Nr. 25, S. 382.

Warburg: zit. bei Fischer-Wasels (s. dort).

Lebenslauf.

Am 6. April 1913 wurde ich, Magdalene Ernst, als Kind des Res. Lokf. Heinrich Ernst und seiner Frau Katharina geb. Rheinfeld zu Ahrweiler geboren. Mit 6 Jahren besuchte ich die Grundschule und später das Lyzeum und Oberlyzeum der Ursulinen, Kl. Kalvarienberg b. Ahrweiler, das ich 1932 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Das vorklinische Studium führte mich nach Bonn, Innsbruck und wieder nach Bonn, wo ich 1934 das Physikum machte. Die klinischen Semester verbrachte ich in Würzburg und Bonn. Das Medizinische Staatsexamen bestand ich im Wintersemester 1937/38 in Bonn.